Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen und Bestandteile der Hauhechelwurzel.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Itzko (Isaak) Bulkowstein

aus **Belsk** in Rußland.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Rostock.

Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

1914.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kobert.

Meinen lieben Eltern.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Einige botanisch-historische Angaben über die Ononis 5
II. Welche Substanzen sind in der Ononis bis jetzt nachgewiesen worden? 14
III. Welche Versuche an Tieren oder gesunden Menschen liegen über Ononis vor? 17
IV. Eigene Versuche der Darstellung eines Saponins aus Ononiswurzel 20
V. Eigene Versuche der Darstellung eines Sapogenins aus dem sauren Saponin 27
VI. Eigene Versuche am Hund mit Ononisextrakt . . . 28
VII. Einige Selbstversuche mit Ononisdekokt 32
VIII. Ergebnisse 35
IX. Literaturverzeichnis 38
X. Curriculum vitae 40

Einige botanisch-historische Angaben.

Die Papilionaceengattung Ononis gehört zur Gruppe der Trifolieae. Sie umfaßt im Mittelmeergebiete sowie in Nord- und Mitteleuropa verbreitete Kräuter und Sträuche mit gelben oder roten Blüten. Die bekannteste Art ist Ononis spinosa L., bei uns Hauhechel, Ochsenbrech oder Hartkraut genannt; ihre Wurzel, Radix Ononidis, ist noch heute fast überall offizinell. Ebenso häufig oder noch häufiger ist in Deutschland Ononis repens L. sive Ononis arvensis Lam. Diese Art finde ich ärztlich nur bei einem einzigen Autor und zwar bei einem aus hiesiger Gegend, bei Wennmohs[1]) erwähnt. Dieser sagt ausdrücklich, daß die Wurzel dieser Art arzneilich zu empfehlen ist. Die in Südeuropa häufige Ononis antiquorum L. ist die Ononis des Theophrast, Plinius und Galen. Eine weitere Spezies, Ononis Natrix L., wird von Plinius als Natrix ausgeführt. Die von arabischen Schriftstellern, z. B. von Ibn el Baithar, genannte Ononis, welche arabisch Schirsch bezeichnet wird, ist nach G. Dragendorff[2]) mit der Ononis antiquorum identisch. Dasselbe gilt von der Ononis aegipyros des Lobelius. Zu den Bestandteilen der Jahrhunderte lang üblichen Quinque Radices aperientes gehörte die Ononis hircina Jacq. In den Blumengärten unserer Zeit findet man neben Ononis hircina auch Ononis rotundifolia nicht selten.

Die älteste über Ononis vorhandene, dem vierten vorchristlichen Jahrhundert angehörige Angabe des Theophrast[3]) möchte ich im Wortlaut anführen: „Die Ononis hat dornige, nur ein Jahr ausdauernde Äste, an Blättern der Raute ähnlich, doch umgeben dieselben ununterbrochen in Form eines Kranzes den ganzen Stengel, was dieser ganzen Pflanzenspezies eigen ist. Die Blüte ist unvollkommen, ihre Frucht ist eine Hülse ohne Scheidewand. Sie wächst auf unbebautem Boden, bevorzugt aber das gepflügte Ackerland, woher sie den Landleuten verhaßt ist. Sie wuchert so stark, daß, sobald sie nur die Oberfläche des Bodens erreicht hat, sie ihre Wurzeln in die Tiefe senkt und jedes Jahr neue Seitenzweige treibt, welche sich dort ansetzen, wo sie im vorhergehenden Jahre aufgehört haben zu wachsen. Um sie auszurotten, muß sie ganz ausgegraben werden, — was leicht bei nassem Boden geschieht — denn sobald auch nur ganz kleine Stücke zurückbleiben, schießt sie aus diesen wieder empor. Sie fängt im Frühjahre an zu wachsen und hört im Herbste auf.“ Einige weitere antike Schriftsteller, die ich Bülows[4]) Zusammenstellung entnehme, sind folgende. Die Hippokratiker kennen sie auffallenderweise noch nicht; vielmehr müssen wir nach Theophrast um Jahrhunderte weitergehen, bis wir wieder eine Spur der Ononis finden.

Bei Dioskurides (Ausgabe von Sprengel) finden wir im Kap. 18 des 3. Buches unsere Pflanze, und zwar unter dem Namen anonis oder ononis. Hier wird auch zum ersten Mal von der Wirkung gesprochen. Ich möchte aus dem darin Mitgeteilten die Worte, welche uns interessieren, besonders anführen: „Das Mittel treibt Harn und beseitigt Steine.“

Im Kommentar sagt Sprengel (p. 500), daß es sich hier wohl um diejenige Pflanze handelt, welche wir jetzt Ononis antiquorum L. nennen. Er führt weiter

an, daß die Pflanze nach Krateuas, dem Leibarzt Mithridates' VI. Eupator, aigipyros genannt wurde und unter diesem Namen z. B. schon Theophrast bekannt war.

Bei Plinius kommt die Pflanze zweimal vor. Uns interessiert nur die eine Stelle, welche sich 27, 12 findet. Diese lautet nach der Übersetzung von Wittstein (Leipzig 1881, p. 395) folgendermaßen: „Die Anonis oder Ononis ist ästig, dem Foenum graecum ähnlich, doch staudiger und rauher, riecht angenehm und hat nach dem Frühjahr Dornen. Sie wird auch in Salzwasser eingemacht verspeist, frisch aber beizt sie die Ränder von Geschwüren rein. Gegen Zahnweh kocht man die Wurzel in saurem Dünnwein; zur Abtreibung der Blasensteine wird sie mit Honig und gegen Epilepsie mit der Hälfte Sauerhonig verwendet."

Der Vergleich der Angaben des Dioskurides und Plinius zeigt auch bei dieser Stelle das, was Kobert[5]) schon vor Jahren ausgesprochen hat, daß Dioskurides, wenn er auch mit Plinius aus derselben Quelle geschöpft hat, doch immer richtiger das Faktische wiedergibt als Plinius; während Wellmann energisch dafür eintritt, daß Dioskurides sinnlos abgeschrieben habe. Das einzige, worauf es hier pharmakologisch ankam, war die Betonung der diuretischen Wirkung, welche Dioskurides deutlich ausspricht, während Plinius sie weggelassen hat. Von wem diese diuretische Wirkung zuerst angegeben ist, können wir, da die Quellen für Dioskurides teils verloren, teils noch ungenügend studiert sind, leider bis jetzt nicht feststellen. Interessant ist, daß Plinius unsere Pflanze auch als Nahrungsmittel erwähnt. Ich werde darauf unten zurückkommen.

Von den späteren Schriftstellern des römischen Altertums erwähnt auch Galen[6]) unsere Pflanze: „Die Wurzel der Ononis ist sehr nützlich ihrer reinigenden und beizenden Wirkung wegen. So ruft sie nicht bloß Harnsekretion hervor, sondern zerkleinert auch Harnsteine. Durch dieselbe Wirkung beseitigt sie auch Schorfe. Ferner wird sie auch beim Zahnweh benutzt."

Von den byzantinischen Ärzten finden wir z. B. bei Paulus von Aegina unsere Pflanze im Buch 7, Sektion 3 erwähnt, wo er sie anonis oder ononis nennt und von ihr der Übersetzung Adams[7]) zufolge folgendes sagt: „Die Hauhechel hat erhitzende Kräfte besonders in ihrer Wurzel; der mit Wein vermischt getrunkene Saft befördert die Harnsekretion, zerbricht Blasensteine beseitigt Schorfe und mildert den Zahnschmerz. Adams sagt in seinem Kommentar zu diesen Zeilen, daß diese Angaben dem Dioskurides entnommen sind, was ich bestätigen kann. Nach Adams kommt unsere Pflanze auch bei Rhazes vor unter den Namen „Onobes" und scheint diese Stelle aus Galen entlehnt zu sein. Serapion und Avicenna kennen sie nicht. Bis zum 16. Jahrhundert war dann unsre Pflanze unbekannt; erst Dodonaeus fand sie wieder auf. Der Rostocker Professor Simon Paulli[8]) sagt in seinem in Rostock 1639 erschienenen und dann später oft neu aufgelegten berühmten Werke Quadripartitum botanicum, die Ononis sei ein so vorzügliches Mittel gegen Blasen- und Nierensteine, daß kaum ein anderes Mittel damit vergleichbar sei. Diese Angabe eines ehemaligen Rostockers ist die Veranlassung gewesen, daß mir von Professor Kobert die Ononis zur erneuten Bearbeitung überwiesen wurde.

Die Angaben der Autoren des vorigen

Jahrhunderts über die Wirkung unserer Droge sind widersprechend. Ich führe einige mir gerade zugängige verkürzt an.

Friedr. Ludw. Strumpf[9]) in seinem System. Handbuch der Arzneiverordnungslehre sagt, daß man unsere Droge schon seit den ältesten Zeiten rühmt und führt viele Autoren dafür an. Er selbst sagt: „Sie fördert sowohl in Pulverform wie in Abkochung bedeutend die Harnabsonderung . . . und wirkt milde eröffnend; nicht selten gehen bei ihrem Gebrauch Spulwürmer ab. Bei längerem Gebrauche mindert sie allerdings die Eßlust. Sie ist indiziert bei solchen Formen der Wassersucht, die eine gesteigerte Tätigkeit der Nieren erfordern, . . . bei Schleimflüssen in den Harnwegen, . . . auch zur Ausleerung von Harngries. . . . Gegen Gicht ist sie von spezifischer Wirksamkeit und ein Hauptbestandteil der Gemische dagegen.“ Nach den schönen neuen Versuchen von Dr. Abl über die Gicht erscheint die letzte Angabe gar nicht unrationell, da unsre Droge in größeren Dosen unzweifelhaft den Blutumlauf im Pfortadergebiet steigern dürfte.

Von Autoren, welche sich eher absprechend als lobend über die Ononis äußern, nenne ich z. B. Sachs und Dulk. Diese Autoren sagen in ihrem Handwörterbuch der prakt. Arzneimittellehre[10]): „Die Hauhechel, ein ehedem von den Ärzten häufig angewendetes, dermalen aber mit Recht wenig gebrauchtes Mittel, könnte wohl ohne Schaden ganz obsolet werden. Es wurde ihm sonst eine diuretische Kraft beigelegt und überdies eine wohltätige Wirkung bei krankhaften Reizungsständen der Schleimhäute, der Drüsen und drüsiger Gebilde. Man wendete es deshalb bei Wassersuchten, Schleimflüssen und Drüsengeschwülsten an.

In allen diesen Beziehungen aber leistet dieses Mittel so wenig und soviel weniger, als andere bekannte, daß es keinen rationellen Grund zu einer Empfehlung gibt". Nach Strumpf dagegen fördert, wie wir sahen, die Hauhechelwurzel sowohl in Pulverform wie in Abkochung bedeutend die Harnabsonderung, mäßigt einen krankhaften Reizzustand in den Schleimhäuten und drüsigen Gebilden und wirkt milde eröffnend. Bei längerer Anwendung schwindet den Kranken die Eßlust. Strumpf will sie in folgenden Fällen angewendet sehen: Zur Vermehrung der Absonderungen in den Nieren und Schleimhäuten; gegen Wassersuchten, bei Schwächezuständen der Harnorgane, bei Schleimflüssen in den Harnwegen, im chronischen Tripper, auch zur Ausleerung von Harngries. Gegen Gicht von spezifischer Wirksamkeit und ein Hauptbestandteil der berühmtesten Heilmittel dagegen. Gegen Rheumatismus, namentlich im chronisch gewordenen Gelenkrheumatismus, aber auch bei neu entstandenem Gelenkergriffensein und Muskelrheumatismus. Die Hilfe erscheint um so schneller und sicherer, je mehr die Krankheit von sichtbaren Veränderungen begleitet ist; dagegen leistet Hauhechel um so weniger, je mehr die Krankheit sich der Form einer reinen Neuralgie nähert. Osiander[11]) sagt, daß die von manchen als unwirksam angesehene Wurzel der Hauhechel von Frank in Verbindung mit Bitterklee und Wermuth ihrer harntreibenden Eigenschaft in der Wassersucht wegen gelobt wird. Sie sei ein altes Volksmittel.

Sehr interessant sind die Angaben, welche J. Troost in seiner angewandten Botanik (II. Aufl., Leipzig 1890, S. 41) macht. Nach ihm dienen die Wurzeln der verschiedenen Ononisarten als harntreibendes Mittel bei Wassersucht und Blasenkatarrh. Aber die Pflanze hat außerdem nach Troost auch eine Bedeutung als Nahrungsmittel: „Die jungen

Blätter und Zweigspitzen liefern frisch oder in Salz eingemacht ein gesundes Gemüse oder eine gute Fleischbeilage. Ebenso liefern die meisten andern Hauhecheln Gemüse, besonders die gemeine, Ononis arvensis L., die kriechende, Ononis repens L. und die Feldhauhechel, Ononis compestris L. Schon Plinius wußte, daß unsere Pflanze asinorum delectatio, d. h. eine Lieblingsspeise der Esel ist und glaubt, daß sie von onos = Esel, ihren Namen habe." Ich werde auf diese hochinteressante Angaben am Schluß der Arbeit zurückkommen. Was das Citat unseres Autors aus Plinius anlangt, so fehlt, daß bereits Plinius auch die Verwendung als menschliches Nahrungsmittel schon kannte.

Ich gehe jetzt zu den Aussprüchen von Fachpharmakologen über unsere Pflanze über.

Schroff[12]), der namentlich das Ononin physiologisch geprüft zu haben scheint, kommt zu dem Schluß: „Das von uns in Gaben von 0,2 und 0,3 g physiologisch geprüfte Ononin hat sich in jeder Beziehung unwirksam bewiesen, somit auch den Harn nicht häufiger abgehen gemacht. Es hat keinen ausgesprochenen Geschmack, entwickelt aber nach längerer Zeit im Gaumen und Schlundkopf ein anhaltendes Gefühl von Kratzen, Rauhigkeit und Trockenheit." Husemann[13]) sagt: „Die zu den beliebtesten Diureticis gehörende Droge ist die Hauhechel. Der Gebrauch als Antihydropicum beruht auf Empirie. Man benutzt sie wegen der diuret. Wirkung auch als Antidyscrasicum bei Hautaffektionen und chron. Rheumatismus, gegen welchen Ascherson auch das Kraut, Herba Ononidis, empfahl. Ein besonderer Wert der Wurzel liegt in ihrer völligen Unschädlichkeit für die Nieren und den Gesamtorganismus." Herm. Köhler[14]) führt die Wurzel unter den harn-

treibenden Mitteln an, welche von vielen Ärzten kaum mehr verordnet werden, meint aber zum Schluß die Ononis spinosa sei nach anderen ein noch beliebterer Zusatz zu diuretischen Spezies.

Schmiedeberg[15]) erwähnt die Ononis nur kurz in dem Kapitel der den verschiedensten Zwecken dienenden, zum Teil veralteten und obsoleten Drogen und Präparate, wo sie „als Zusatz zur Bereitung der veralteten Holztränke" Erwähnung findet. Auch Harnack[16]) handelt sie nur nebenbei mit anderen veralteten Mitteln zusammen ab, indem er sagt: „Die ältere Therapie bediente sich außer den oben genannten noch zahlreicheren anderer Drogen, denen sie eine blutreinigende und diuretische Wirkung zuschrieb. Einzelne von denselben sind noch heutzutage offizinell, besitzen aber im besten Fall nur eine überaus schwache Wirkung. Dahin gehören: Lignum Guajaci. Herba Violae tricoloris und Radix Ononidis." Bernatzik und Vogl[17]) zählen ihre pharmakogostischen Eigenschaften recht ausführlich auf, können aber über die Wirkung nichts Positives aussagen. Nach ihnen steht sie im Rufe eines wirksamen Diuretikums und wird hauptsächlich als solches gewöhnlich in Kombination mit anderen ähnlich wirkenden Mitteln, als Bestandteil sog. blutreinigender Teegemische gegen Hydropsien, Rheumatismen, chronische Hautausschläge etc. angewendet. H. Tappeiner[18]), der alle die Hölzer und Wurzeln mit Einschluß der Ononis rein summarisch behandelt, sagte 1890 über ihre Wirkung folgendes: „Eine gewisse Wirkung, wenigstens als Unterstützung anderer Heilmethoden ist ihnen nicht abzusprechen. Dieselbe beruht indes nicht in spezifischer Beeinflussung genannter Krankheiten, sondern in der Durchschwemmung des Körpers mit den hierbei aufgenommenen, sehr beträchtlichen Wassermengen und die Anregungen der

Ausscheidung des Darmes, der Haut und der Nieren. Diese Mittel werden gewöhnlich zu mehreren zusammen verordnet in den Spezies diureticae und Species Lignorum.“ Tappeiners jetzige Ansicht ist noch fast ebenso. Nach Liebreich und Langaard[19]) hat sie einen kratzenden, etwas herben süßlichen Geschmack, wirkt diuretisch ohne selbst in großen Dosen die Nieren zu reizen und findet Anwendung als Diuretikum bei Hydrops, dann auch bei Rheumatismus und Syphilis in Verbindung mit anderen Diureticis.

Rud. Boehm[20]) nennt das Ononid dem Glyzyrrhizin „etwas ähnlich“ und das Onozerin als vielleicht zu den Bitterstoffen gehörig. Über die pharmakologische Bedeutung ist nach ihm nichts bekannt: „Das Mittel wurde früher zu den Diureticis gerechnet.“ Es ist aber auch in allen Editionen der Pharmakopoea germanica offizinell gewesen und ist es bis noch heute und zwar als Bestandteil der Spezies diureticae. Binz[21]) sagt von der Wurzel, daß sie etwas scharf süßlich schmecke und „ähnlich wie Süßholz rieche“. Sie enthalte einige glykosidische arzneilich noch nicht untersuchte Körper.

Von den englischen Autoren reiht Lauder Brunton[22]) die Ononis in seiner Tabelle, die er über die Diuretica gibt, unter die stimulant diuretics ein. Hobart Amory Hare übergeht in seinem Textbook of practical Therapeutics (Philadelphia 1890) unsere Ononis ganz mit Stillschweigen und erklärt dadurch, daß er sie für völlig wertlos hält. Dasselbe tut E. Buchanan Baxter in seinem Werke The essentials of Materia medica and Therapeutics (VII. Edit. London 1879), sowie auch Robert Farquharson in seinem Guide to Therapeutics (III. Edit. London 1883).

Zum Schluße seien noch einige jetzt eben erst erschienene Werke angeführt. E. Poulsson zählt in der zweiten Auflage seines Lehrbuches der Pharmakologie

(Leipzig 1912) die Hauhechelwurzel hinter Radix Liquiritiae mit auf und sagt, daß sie eine dem Glyzyrrhizin ähnliche Substanz enthalte und zu den Spezies diureticae mit verwendet wird. Er verurteilt sie also doch nicht ganz.

In der XIV. Auflage des Handbuches der Arzneiverordnungslehre, bearbeitet von Ewald und Heffter (Berlin 1911) zählen die Autoren die unten noch zu besprechenden drei vielleicht wirksamen Substanzen auf und führen dann die gewöhnliche Species diureticae unseres Arzneibuches sowie vier andere harntreibende Gemische, die unsre Droge enthalten, an. Ich darf daraus wohl schließen, daß auch nach diesen Autoren die Radix Ononidis in der Tat vor den Augen kritischer Forscher als Diuretikum Gnade verdient.

Der bekannte Wiener Forscher J. Moeller sagt in der zweiten Auflage der Realcyklopädie der Pharmazie (Bd. 9, 1907, S. 494): „Früher als Diuretikum hoch in Ansehen, wird sie jetzt wenig mehr angewendet. Eine Wirkung der darin enthaltenen Stoffe ist nicht erwiesen."

II. Welche Substanzen sind in der Ononis bis jetzt nachgewiesen worden?

Nach allgemeiner Annahme handelt es sich um drei Substanzen.

I. Ononin ist von H. Reinsch[23]) 1842 in unserer Wurzel gefundenes Glykosid von der Formel $C_{30}H_{34}O_{13}$. Es bildet bei 235° C. schmelzende Nadeln oder Blättchen, die in kaltem Wasser unlöslich und auch in heißem nur wenig löslich sind. Auch in kaltem Alkohol und in Äther sind sie schwer löslich. Hemmelmayr gewinnt das Ononin, indem er das alkoholische Extrakt der Wurzel in alkoholischer Lösung mit Blei-

essig fällt, das Filtrat entbleit und eindunstet. Dabei schießt das Ononin in Kristallen an. Beim Kochen mit verdünnten Säuren zerfällt das Ononin in Glukose und Formonetin $C_{24}H_{20}O_6$, beim Kochen mit Barytwasser nach Hlasiwetz in Ameisensäure und Onospin $C_{29}H_{34}O_{12}$. v. Hemmelmayr gibt dem Onospin die Formel $C_{28}H_{32}O_{12}$. Die Firma Merck konnte 1913 das Ononin in der jetzt käuflichen Droge überhaupt nicht finden und Geh. Rat Kobert auch nicht. Unzweifelhaft ist das Ononin des Handels meist ononidhaltig gewesen.

2. Ononid nennt Reinsch eine dem Glyzyrrhizin in Geschmack ähnliche Substanz, nach Hlasiwetz von der Formel $C_{18}H_{22}O_3$. Zur Darstellung fällte der letztgenannte die wässrige Abkochung mit verd. Schwefelsäure aus, wusch die ausgeschiedenen braunen Flocken mit kaltem Wasser, trocknete sie, löste sie in abs. Alkohol und verdunstete das Filtrat. Der so erhaltene Körper ist dunkelgelb, amorph, spröde, reagiert sauer und löst sich reichlich in Alkohol. Der Geschmack ist anfangs bitter, hinterher anhaltend süß. Die Lösung in Wasser gibt mit verd. Schwefelsäure, mit Blei-, Kupfer, Quecksilber- und Silbersalzen Niederschläge, mit Gerbsäure aber nicht. Unzweifelhaft ist das Ononid die wichtigste bisher bekannte Substanz unserer Droge.

3. Onocerin nennt Hlasiwetz eine wachsartige Substanz von der Formel $C_{12}H_{20}O$. Thoms stellte fest, daß diese Substanz ein Alkohol ist, und wandelte daher den Namen in Onocolum. Als Formel fand er $C_{26}H_{44}O_2$. Mit Recht erklärte Thoms das Onocol für ein Phytosterin. Hemmelmayr bestätigte die Formel von Thoms. Die von beiden Autoren studierten Derivate des Onocols interessieren

uns hier nicht. An den arzneilichen Wirkungen hat das Onocol wohl keinen Anteil.

4. Hauhechelwurzelöl: Oleum Ononidis aethereum, wurde von Heinrich Haensel 1909 dargestellt. Diese Darstellung hat insofern ein nicht uninteressantes Resultat ergeben, als das direkt gewonnene ätherische Öl flüssig, dagegen das aus dem Wasserdestillat gewonnene fest ist. Die verarbeitete Wurzel war lufttrocken und wurde vor der Destillation gereinigt. Der Gehalt an ätherischem Öl war sehr minimal, er betrug bei dem flüssigen Öl 0,0066 %, bei dem festen Öl 0,0132 %; zusammen also rund 20 g in 100 kg. Das spezifische Gewicht des direkt gewonnenen ätherischen Öles beträgt bei 15° 0,9917. Es scheinen in ihm keine größeren Mengen Terpene enthalten zu sein. Das Öl reagiert sauer. Das aus dem Wasser gewonnene Öl ist, wie schon erwähnt, bei gewöhnlicher Temperatur fest. Es ist dies auf den Gehalt eines Stearoptens zurückzuführen. Da nur wenig Material vorlag, konnten weitere Bestimmungen zurzeit nicht vorgenommen werden. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß dieses ätherische Öl wie viele andere ätherischen Öle die diuretische Wirkung unserer Droge und die ihrer Abkochungen steigern würde, falls es nicht in so verschwindender Menge vorhanden wäre.

Vorstehendes ist alles, was über die chemischen Bestandteile der Ononis bekannt ist. Nachdem kürzlich Geh. Rat Kobert als therapeutisch wesentlichste Substanz des Süßholzes ein Saponin oder sogar deren zwei erkannt hat, mußte ihm daran liegen, auf diesen Saponincharakter hin auch die Hauhechelwurzel zu prüfen. Dies ist der rote Faden, der sich durch das Nachstehende hinzieht.

III. Welche Versuche an Tieren oder gesunden Menschen liegen über Ononis vor?

Soweit ich die Literatur übersehen kann, scheint nur eine einzige unter Kobert von Bülow[24]) ausgeführte Experimentaluntersuchung vorzuliegen. Da diese in den „Arbeiten des Pharmakologischen Institutes in Dorpat" nicht abgedruckt worden ist, ist sie völlig unbekannt geblieben. Schon aus diesem Grunde möchte ich einiges daraus hier wiedergeben.

Bülow machte einige Versuche an sich selbst. Er lebte dazu möglichst gleichmäßig, d. h. er aß und trank während der Normaltage und der Versuchstage möglichst dasselbe, bewegte sich gleich viel und wählte Tage von gleicher Temperatur. Die ersten Versuche wurden auf dem Lande angestellt. Für alle diese gelten dieselben Normaltage. Einige später in der Stadt angestellten Versuche erheischten der etwas reichlicheren Ernährung wegen neue Normaltage. Die Angaben über die Trockensubstanz sind nach der alten Haeserschen Formel aus den spezifischen Gewichten berechnet.

Tabelle I: **Selbstversuche von Bülow.**

Versuch	Nähere Angaben, ob Normal- oder Versuchstage		In 24 Stunden werden abgeschieden: Harnmenge	Trockensubstanz
1	Durchschnitt der Normaltage		1160 ccm	55,84 g
	Nach Einnahmen von Decoctum Rad. Ononidis 30: 100 früh 10 Uhr.	Tag der Einnahme	**1485** ccm	**68,70** g
		Tag nach der Einnahme	1210 ccm	51,33 g

Fortsetzung von Tabelle I:

Versuch	Nähere Angaben, ob Normal- oder Versuchstage		In 24 Stunden werden abgeschieden: Harnmenge	Trockensubstanz
2	Durchschnitt der Normaltage		1083 ccm	67,81 g
	Nach Einnahmen von Infusum Rad. Ononidis 30:100 früh 10 Uhr.	Tag der Einnahme	**1468** ccm	**84,74** g
		Tag nach der Einnahme	1150 ccm	69,70 g
3	Durchschnitt der Normaltage		1160 ccm	55,84 g
	Nach Einnahmen von 0,5 Ononin Trommsdorff	Tag der Einnahme	945 ccm	4,28 g
		Tag nach der Einnahme	960 ccm	6 52,39 g
4	Durchschnitt der Normaltage		1160 ccm	55,84 g
	Nach Einnahmen von 1,0 Ononin Trommsdorff	Tag der Einnahme	**1565** ccm	**72,53** g
		Tag nach der Einnahme	1320 ccm	62,86 g
5	Durchschnitt der Normaltage		1083 ccm	67,81 g
	Nach Einnahmen von 1,0 Ononid Pulverform	Tag der Einnahme	844 ccm	60,83 g
		Tag nach der Einnahme	**1300** ccm	**72,64** g
6	Durchschnitt der Normaltage		1083 ccm	67,81 g
	Nach Einnahmen von 2,0 Pulvis Radicis Ononidis	Tag der Einnahme	**1524** ccm	**78,08** g
		Tag nach der Einnahme	1448 ccm	73,39 g

Aus diesen sechs Versuchen scheint mir hervorzugehen, daß sowohl käufliches Ononin in der Dose von 1,0 als käufliches Ononid in der Dose von 1,0 als harntreibendes Mittel für einen gesunden kräftigen jungen Menschen bei normaler Ernährung in Frage kommen, daß aber auch die Ononiswurzel selbst sowohl

als Pulver als in Form eines Infuses oder Dekoktes diuretisch wirkte. Die Wirkung erstreckte sich nicht nur auf Vermehrung der Wasserausscheidung sondern es wurden auch feste Stoffe in wesentlich vermehrter Menge ausgeschieden. Es scheint also die Wirkung an die Anwesenheit aller oder wenigstens mehrerer in der Droge vorhandenen Stoffe gebunden zu sein. Unangenehme oder gar schädliche Wirkungen wurden bei den in Anwendung gekommenen Dosen nicht wahrgenommen.

Einige weitere Versuche Bülows bezogen sich auf den Übergang des Ononids in den Harn. Dieses Präparat wurde dazu frisch hergestellt und als ononidsaures Natrium verwendet. Das verwandte Präparat war allerdings nie farblos und nie ganz aschefrei, aber es war mehrmals umgereinigt und schmeckte kratzend und süßlich.

Bei einer Katze von 1700 g brachten 0,3 g ononidsaures Natrium innerlich keinerlei Störungen hervor. Der Harn wirkte auf Fehlingsche Lösung reduzierend, was bei Katzen aber nicht viel besagt. Die Substanz ließ sich nicht sicher daraus abscheiden. Bei einer Katze von 1800 g ließ sich nach innerlicher Darreichung von 2.0 ononidsaurem Ammonium aus dem Harn mittels Schwefelsäure eine Substanz abscheiden, die offenbar unverändert ausgeschiedenes Ononid oder ein Umwandlungsprodukt daraus war. Diese Ausscheidung war auch am folgenden Tage noch wahrnehmbar.

Ein Hündchen von 1400 g erhielt früh 1,0 ononidsaures Natrium innerlich. Am Nachmittag ließ sich durch verdünnte Schwefelsäure aus dem Harn in feinen Flocken eine Substanz abscheiden, die sich ähnlich wie Ononid verhielt, d. h. in Alkalien löste und durch Säuren wieder ausgeführt wurde. Das Tier blieb ganz gesund.

Ein Hund von 5200 g schied nach innerlicher Darreichung von 3,0 ononidsaurem Ammon zwei Tage lang im Harn eine Substanz aus, die mittels verdünnter Schwefelsäure in voluminösen Flocken ausfiel. Gleichzeitig reduzierte der Harn,

auch nach Entfernung der genannten Substanz Fehlingsche Lösung bei Erwärmen, was aber nicht viel besagt. Eiweiß war nicht vorhanden. Die durch Säure abgeschiedene Substanz kann unverändertes Ononid oder ein Derivat desselben gewesen sein. Das Tier erkrankte nicht.

Ein Kaninchen von 2 kg schied nach innerlicher Darreichung von 2,0 ononidsaurem Ammonium im Harn nach sechs Stunden reichlich entweder unverändertes Ononid oder ein Derivat aus, das sich durch Säure flockig ausfällen ließ, aus. Zucker und Eiweiß waren nicht vorhanden.

Auch an Fröschen fand sich, falls ihnen ononidsaures Natrium in den Lymphsack gespritzt wurde, im Harn eine durch Säuren fällbare Substanz, die ihren chemischen Eigenschaften nach Ononid oder ein sapogeninartiger Körper sein konnte. Beim Zerkochen ließ sich nur in Spuren eine reduzierende Substanz nachweisen.

Diese Versuche sprechen nicht gegen die Annahme, daß bei Katzen, Hunden und Kaninchen nach innerlicher Darreichung ein minimaler Teil des Ononids vielleicht unverändert im Harn erscheint. Zwingend ist dieser Schluß jedoch nicht. Die in den Harn übergehende Substanz kann nämlich sehr wohl auch lediglich ein Sapogenin, welches sich aus dem Ononid gebildet hat, sein. Dieses Sapogenin wird beim Ansäuern des Harns mit Mineralsäuren gerade wie das Ononid ausgefällt.

IV. Einige Versuche der Darstellung eines Saponins aus Ononis.

Nach allem Vorstehenden war es wahrscheinlich, daß sich das Ononid, d. h. die glycyrrhizinartige Substanz der Hauhechel bei genügender Reinigung als saures Saponin entpuppen werde. Zu diesem Behufe stellte ich eine große Anzahl von chemischen und biologischen Versuchen an, aus denen ich das Nachstehende mitteile.

Zunächst galt es aus der Droge das uns interessierende hämolytische Prinzip möglichst vollständig abzuscheiden.

Dieses Prinzip wurde in Gestalt eines sauren Saponins nach mehreren Methoden abgeschieden. Das erste Verfahren ist folgendes.

20,0 g Radix Ononidis concisae werden mit 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung eine halbe Stunde gekocht und das durch Abpressen und nachträgliches Filtrieren geklärte Dekokt kaltgestellt. Dabei trübte es sich und ließ allmählich eine graue pulverförmige Substanz ausfallen. Wurde jetzt zur abgepreßten Flüssigkeit Salzsäure tropfenweise zugesetzt, so trübte sich diese von neuem und ließ dieselbe graue Substanz in weiterer Menge ausfallen.

Es wurde nun dies spontan in der Kälte ausgefallene und die durch HCl-Zusatz ausgefällte Substanz miteinander gemischt und das Dekokt tropfenweise noch mit weiterer HCl versetzt, bis nichts mehr ausfiel. Alsdann wurde ohne Filtrieren das Gefäß über Nacht kalt gestellt und am Morgen die Filtration vorgenommen. Sie gelang nach mehrmaligem Zurückgießen des Filtrates leidlich. Jedoch war das Filtrat nicht wasserklar. Ehe ich über die weitere Benutzung des Filterrückstandes rede, sei bemerkt, daß das Filtrat bei weiterem HCl-Zusatz keinen weiteren Niederschlag mehr gibt; es wird daher weggeworfen. Der Filterrückstand wird mit dem der folgenden Abkochung vereinigt.

Der bei Abpressen obigen Dekokts gewonnene Preßkuchen der Droge, wird von neuem in 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und vor Zusatz von kohlensaurem Natron deutlich alkalisch gemacht und von neuem eine halbe Stunde gekocht. Dieses Dekokt wird nach vorgenommener Filtration mit verdünnter HCl angesäuert wobei ein reichlicher Niederschlag entsteht. Dieser wird auf einem Filter gesammelt und mit dem Filterrückstand des ersten (sauren) Dekoktes vereinigt. Das Filtrat wird wie das vom ersten Dekokt weggeworfen.

Die beiden vereinigten noch feuchten Filterrückstände werden nach gründlichem Waschen mit verdünnter Salzsäure in heißem Alkohol gelöst und die braune alkoholische Lösung filtriert. Das Filtrat wird verdampft. Es ergibt sich ein braunschwarzer Verdampfungsrückstand; der die gesamte Menge der in 200 g Droge vorhanden gewesenen fraglichen Glycyrrhizinsäure bzw. des ihr analogen Stoffes enthalten muß. Sie wird noch weiter gereinigt und zwar zusammen mit dem Produkt des folgenden Verfahrens.

Ein zweites Verfahren bestand in folgendem:

20 g Droge werden mit 200 ccm destilliertes Wasser und so viel Natrium carbonicum 30 Minuten lang gekocht daß das Dekokt deutlich alkalisch reagiert. Der Preßrückstand des Dekoktes wird mit noch 100 ccm dest. Wasser und noch etwas Natrium carbonicum ausgekocht. Die vereinigten filtrierten Dekokte werden mit HCl angesäuert und auf dem Saugfilter der sich bildende Niederschlag, gesammelt. Die Ausbeute ist nicht geringer als bei dem ersten Verfahren, das zweite ist aber viel einfacher. Auch hier wird die Substanz (wie weiter unten angegeben) noch weiter gereinigt.

Endlich kam noch ein drittes Verfahren mit zur Verwendung.

Die Droge wird mit dest. Wasser wie vorher alkalisch ausgekocht, aber nicht nur zwei-, sondern viermal. Jedes Mal ergibt die Abkochung wieder neue Mengen von Substanz. Daraus ergibt sich, daß das erste und zweite Verfahren ein Unvollkommenes war. Um es zu vervollkommen, wird von jetzt ab die Droge, die ja an sich schon zerkleinert von der Fabrik bezogen war, noch durch die Pulvermühle weiter zerkleinert. Eine damit vorgenommene 4fache Abkochung ergibt eine merklich größere Ausbeute als bisher; aber auch jetzt ist die Extraktion noch keine vollkommene, da immer noch Spuren von Ononid in der Droge zurückbleiben und durch weiteres Auskochen gewonnen werden können. Ich verzichtete jedoch auf diese Reste.

Fassen wir das Gesagte kurz zusammen, so läßt sich sagen, daß die Droge gut zerkleinert und mindestens viermal erst mit dem zehnfachen, denn mit dem fünffachen Gewicht destill. Wassers, dem etwas Natriumkarbonat zuzusetzen ist, ausgekocht und stets scharf abgepreßt werden muß. So geht die Hauptmenge der fraglichen, der Glycyrrhizinsäure ähnlichen Substanz, als Natriumsalz in Lösung. Die aus der Lösung durch Salzsäure abgeschiedene und mit verd. Salzsäure energisch gewaschene freie Säure wird auf dem Filter erst mit verd. ClH und dann so lange

mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat salzsäurefrei ist. Die weitere Reinigung des durch Absaugen getrockneten Niederschlages erfolgte durch Lösen in Alkohol oder in Methylalkohol oder in Isobutylalkohol. Alle drei Lösungsmittel lösten beim Erwärmen reichliche Mengen der Substanz. Das Unlösliche war in allen drei Fällen hauptsächlich Unorganisches. Äther schlug aus allen drei Lösungen die fragliche Glycyrrhizinsäuresubstanz nieder. Ich habe meist die Alkohol-Ätherreinigung bevorzugt. Die nach dieser gewonnene Substanz schmeckte weder bitter noch auffallend süß. Meine Ausbeute daran war nach dieser Methode nicht groß, nämlich nur 1,5 %. Auf eine quantitative Erschöpfung der Droge kam es mir ja nicht an. Die Ausbeute der Süßholzwurzel an Glycyrrhizinsäure ist wesentlich größer. Ich werde im Nachstehenden unsere Substanz als saures Ononissaponin bezeichnen, da sie, wie ich im voraus bemerken will, hämolytisch wirkte. Die genauere chemische Untersuchung dieses sauren Saponins auszuführen, ist Sache einer besonderen Arbeit, die sich unser Institut vorbehält.

Die zum Zweck der Prüfung mit Blut angestellten Versuche waren sehr zahlreich. Die Blutarten wurden immer möglichst frisch in defibriniertem Zustande, mit physiologischer Kochsalzlösung 50—100fach verdünnt verwendet. Serumfreie Körperchen wurden ebenfalls mehrfach mit herangezogen. Die Berechnung der Substanz, die immer als neutrales Natriumsalz angewandt wurde, geschah entweder bezogen auf Ononiswurzel oder auf aschefreie Substanz. Ganz aschefrei habe ich das saure Saponin nämlich nicht darzustellen vermocht, für die Berechnung der Konzentration die Asche (0,3 %) aber abgezogen.

Tabelle II: **Wirkung des sauren Saponins aus dem alkalischen Dekokt.**

Nr.	Tierart	Konzentration des Saponins	Erfolg
1	Menschenblut	1:500	nach 18 Stunden total
2	Meerschweinchenblut	1:600	nach 20 Stunden totale Hämolyse
3	Hundeblut	1:1200	nach 6 Stunden totale Hämolyse
4	Hundeblut	1:1400	nach 18 Stunden totale Hämolyse
5	Pferdeblutkörperchen	1:2000	nach 20 Stunden totale Hämolyse

Diese Versuche genügen bereits, um die Existenz eines für mehrere Blutarten hämolytisch wirkenden sauren Saponins in der Wurzel der Ononis spinosa zu erweisen. Ich habe später natürlich noch andere Blutarten ebenfalls geprüft.

Ich habe zu einer Reihe weiterer Versuche die Droge nicht direkt ausgekocht sondern teils mir selbst ein alkoholisches Fluidextrakt dargestellt, teils ein von der Firma Gehe mir freundlichst geliefertes benutzt. Dieses Extrakt wurde eingedunstet, um den Alkohol zu verjagen, und der Rückstand mit kochendem Wasser ohne Alkali und dann nochmals mit kochendem Wasser unter Zusatz von Kaliumkarbonat bis zur deutlich alkalischen Reaktion ausgezogen. Da beide Auszüge dieselbe Substanz, nur der zweite in viel erheblicher Menge enthielt, habe ich später immer beide vereinigt. Dieses Gemisch beider wurde mit verdünnter Salzsäure ausgefällt, und der voluminöse flockige hellbraune

Niederschlag nach der S. 23 beschriebenen Methode weiter gereinigt. Die Ausbeute war wie dort rund 1,5 % der Ausgangsdroge. Über die Wirkung orientiert

Tabelle III.

Wirkung des sauren Saponins aus dem Fluidextrakt.

Nr.	Tierart	Konzentration des Saponins	Erfolg
1	Kaninchenblut	1:186	nach 14 Min. totale Hämolyse
2	Kaninchenblut	1:250	nach 25 Min. totale Hämolyse
3	Kaninchenblut	1:373	binnen 1 Stunde totale Hämolyse
4	Ziegenblut	1:333	nach 5 Stunden totale Hämolyse
5	Meerschweinchenblut	1:333	fast momentane Hämolyse
6	Meerschweinchenblut	1:666	nach 5 Stunden totale Hämolyse
7	Menschenblut	1:625	nach 8 Stunden totale Hämolyse
8	Hundeblut	1:1600	nach 24 Stunden totale Hämolyse
9	Katzenblutkörperchen	1:5000	nach 2 Stunden totale Hämolyse

Der Vergleich von Tabelle II und III zeigt, daß auch aus dem Fluidextrakt sich ein wirksames saures Ononissaponin darstellen läßt, und zwar ebenso bequem wie aus dem alkalischen Drogendekokt. Die Wirkung ließ sich sofort für eine Reihe beliebig herausgegriffener Blutarten nachweisen. Wie zu erwarten war, stieg die Stärke der Wirkung nach Entfernung des Serums bei den Präparaten beträchtlich.

Da die Fällung des in Alkohol gelösten sauren Saponins mittels Äther recht kostspielig ist, versuchte

ich in einer größeren Anzahl von Fällen die weitere Reinigung des nach Verdunsten des Alkohols in destilliertem Wasser unter Zusatz der gerade nötigen Menge von Natronlauge gelösten Saponins durch Zusatz von Silbernitrat. Dieses reißt aus der neutralen Lösung des Natriumsalzes unsers Saponins dieses an Silber gebunden nieder. Ob dieser Niederschlag stöchiometrischen Verhältnissen entspricht, habe ich nicht untersucht; mir genügt, daß unsre Substanz an Silber gebunden quantitativ ausfällt, und daß dieser Niederschlag gut gewaschen werden kann. Alsdann wird er durch Natriumkarbonat zersetzt, filtriert und das Natriumsalz des sauren Saponins durch Verdunsten des Filtrates gewonnen. Natürlich kann man aus dem Filtrate auch durch ClH die freie Saponinsäure abscheiden. Diese Silbermethode führte in allen Fällen, wo die noch nicht gereinigte Substanz nur zweifelhaft oder gar keine hämolytischen Wirkungen ergeben hatte, zu einem wirksamen Präparate. Es wurde außer an den schon genannten Blutarten auch an Pferdeblut, Schweineblut, Kalbsblut, Rinderblut und Hammelblut wirksam gefunden; allerdings war die Wirkung auf die zuletzt genannten zwei Blutarten stets gering.

Gesamtergebnis: Im alkalischen Dekokt sowie im Fluidextrakt der Wurzel der Ononis spinosa befindet sich ein saures Saponin, welches nach der von mir oben beschriebenen Reinigung als neutrales Natriumsalz für das Blut der verschiedensten zur Untersuchung herangezogenen Säugetiere sowie in noch höherem Grade für deren serumfrei gemachte Blutkörperchen deutliche hämolytische Wirkungen entfaltet. Diese Tatsache hat bisher noch kein Untersucher angegeben. Offenbar steht dies saure Saponin zu dem Ononid in naher Beziehung. Da es kein Handels-

präparat von Ononid zurzeit gibt, konnte ich die Frage der Identität des Ononids mit dem sauren Saponin nicht experimentell prüfen. Auch der Vergleich mit Ononin war nicht möglich, da auch diese Substanz nicht zu beschaffen war. Diese Vergleiche werden weitere Untersuchungen unseres Institutes ausführen.

V. Eigene Versuche der Darstellung eines Sapogenins aus dem sauren Saponin.

Nach den Anschauungen von Kobert geben fast alle Saponine bei einstündigem Erhitzen ihrer wässrigen Lösungen auf dem Wasserbade mit 2—3 %iger Schwefel- oder Salzsäure ein Sapogenin, welches als Natriumsalz in Wasser löslich ist und wie die Muttersubstanz hämolytische Wirkungen besitzt. Kobert nennt diese Sapogenine im Gegensatz zu den durch langdauerndere und intensivere Spaltung entstehenden Endsaponinen, die meist kristallinisch sind, Anfangssapogenine. Andere Autoren nennen sie Prosapogenine. Sie können auch als sekundäre Glykoside bezeichnet werden. In chemischer Hinsicht sind sie noch ganz unbekannt. Es ist nicht undenkbar, daß zwischen manchem Saponin und seinem Endsapogenin mehrere solche sekundäre Glykoside stehen.

Mich interessierte die Darstellung eines solchen nur aus dem Grunde, weil ich damit einen weiteren Beweis für die Saponinnatur der von mir im vorigen Kapitel beschriebenen Substanz erbringen zu können hoffte.

Ich verfuhr meist in der Weise, daß ich in einem Reagenzglase im Wasserbade 10—20 ccm der Lösungen des Natriumsalzes des sauren Saponins, deren Wirksamkeit ich durch mehrere Blutversuche bewiesen hatte, mit ganz geringen Mengen von Schwefel- oder

Salzsäure eine Stunde lang unter öfterem Umschütteln zerkochte, wobei sich stets etwas Reduzierendes abspaltete, wie durch die Fehlingsche Probe nachweisbar war. Das abgespaltene Sapogenin war in die Muttersubstanz in saurer Lösung unlöslich. Es konnte daher auf dem Filter gesammelt und gewaschen werden. Alsdann wurde es noch feucht in physiologischer Kochsalzlösung unter Zuträufeln von kohlensaurem Natrium gelöst, das alkalische Filtrat neutralisiert und wieder zu demselben Volumen verdünnt, von dem ausgegangen war.

Die in dieser Weise gewonnene Substanz wirkte auf Blut von Kaninchen, Pferd, Katze und Mensch nicht schwächer hämolytisch als das Muttersaponin. Auf isolierte Körperchen des Pferde- und des Katzenblutes war die Wirkung etwa doppelt so stark als die auf das serumhaltige Blut.

Diese Versuche beweisen, daß das saure Ononissaponin bei vorsichtiger Zerkochung analog andern Saponinen ein hämolytisch wirkendes Sapogenin liefert, wie dies von mir von vornherein erwartet worden war.

VI. Eigene Versuche am Hund mit Ononisextrakt.

Da die meisten Saponine der Hauptmenge nach im Darmkanal gespalten werden, erschien der Versuch nicht unberechtigt, im Kot eines mit Ononispräparaten gefütterten Versuchstieres nach Sapogeninen zu suchen. Da der Darmkanal meist tiefgreifend spaltet, konnte bei Darreichung mäßiger Dosen nur ein Endsapogenin im Kot erwartet werden, bei Überschwemmung des Darmes aber auch ein Anfangssapogenin bzw. sogar ein wenig vom unveränderten

Saponin. Der etwa resorbierte Anteil des Saponins bzw. der Sapogenine mußte in irgend einer Form im Harn wieder zum Vorschein kommen. Ich benutzte als Versuchstier einen Mittelhund von 17 kg, der täglich stets das gleiche Quantum Nahrung (Pansen vom Rind) in Wasser eingeweicht erhielt und dauernd im Blechkasten saß, so daß Harn und Kot quantitativ aufgefangen werden konnten. Das ihm 12 Tage hindurch täglich gereichte Präparat war der Verdunstungsrückstand von 10 ccm Extractum Ononidis fluidum (1:1). Dieser Rückstand wurde mit Mehl und Zucker zu Pillen verarbeitet und in Fleisch gehüllt verabfolgt. Diese Dose wurde stets sofort verschlungen und erregte niemals Übelkeit oder sonstige Störungen. Der Kot von je 3 Tagen wurde getrocknet, im Soxhletschen Apparate entfettet und dann mit Essigäther ausgekocht, in dem sich viele (allerdings nicht alle) Sapogenine gut lösen. Die Menge dieses Sapogenins aus der Essigätherlösung nahm während der 12 Tage zu. Zucker war daraus nicht mehr abspaltbar. Im Kot der ersten 3 Tage war seine Menge gering und es gelang nicht, damit biologische Reaktionen auszuführen. Im Kot der zweiten 3 Tage war mehr Sapogenin und seine hämolytische Wirkung war unzweifelhaft. Im Kot der letzten 3 Tage war die Sapogeninmenge doppelt so groß als in dem der ersten 3 Tage. Der Rest wurde in den folgenden 3 Tagen ausgeschieden. Die mehrfach umgereinigte Substanz wirkte als Natriumsalz jetzt sehr erheblich hämolytisch, nämlich auf Kaninchen- und Menschenblut wie 1:1666 und selbst auf Rinderblut war sie etwa 1:800.

Damit ist bewiesen, daß das Ononissaponin analog anderen Saponinen im Darmkanal des Hundes abgebaut wird. Das aus dem Kot isolierte Sapogenin wirkte als Natriumsalz erheblich hämoly-

tisch. Was die Gesamtmenge des aus dem entfetteten Kote isolierten, z. T. durch Lösen in Essigäther gereinigten Sapogenins anlangt, so ergab sich nach 12tägiger Darreichung von je 10 g Fluidextrakt, also entsprechend 120 g Droge, im ganzen 2,1 g. Da ich bei Verarbeitung der Droge nur 1,5 % Ausbeute an Saponin erhielt, muß ich aus der Gegenüberstellung dieser beiden Zahlen schließen, daß ich entweder nur einen kleinen Teil des wirklich vorhandenen Saponins bei der Analyse der Droge bekommen habe, oder daß mein Sapogenin aus dem Kot nicht rein war. Der energischen Wirksamkeit des Sapogenins wegen scheint mir die erste Annahme die richtigere.

Aus dem Harn ließ sich bei zwei verschiedenen Hunden bei dem kleineren schon nach 15 Stunden, bei dem anderen erst, nachdem 3. Tage lang täglich je 10 ccm eingedunstetes Fluidextrakt verabfolgt waren, bei täglich derselben Dose, täglich durch verdünnte Salz- oder Schwefelsäure nach längerem Stehen in der Kälte neben Kynurensäure in minimalen Mengen eine Substanz ausfällen, die in Methylalkohol löslich war und durchaus den Eindruck eines Sapogenins machte. Nach Aussetzen der Fütterung hörte diese Ausscheidung keineswegs sofort auf, sondern dauerte bei beiden Hunden noch über 8 Tage an. Die Ausscheidung erfolgte während dieser Zeit nicht regelmäßig sondern schubweise, so daß an einzelnen Tagen so gut wie nichts, an den folgenden aber um so mehr zur Ausscheidung gelangte. Bekanntlich gilt dies leider ja auch für die Kynurensäure. Die vorgereinigte saure Substanz wurde in physiologischer Kochsalzlösung unter Neutralisation mit kohlensaurem Natrium gelöst. Aus dieser Lösung brachte sie schon die geringste Spur freier Mineralsäure zur Ausfällung. Der Geschmack der aus dem Harn des ersten Hundes isolierten Substanz in Gestalt ihrer neutralen nicht zu

verdünnten Lösung war nicht etwa süßlich, sondern deutlich bitter. Gerade so schmeckte auch das Fluidextrakt, während das Dekokt keine Spur von Bitterkeit besaß. Der Harn des zweiten Hundes lieferte dagegen eine nicht bittere Substanz. Der Harn beider Tiere wirkte an sich auf Blut niemals hämolytisch. Er enthielt nie Zucker oder Eiweiß. Auch durch Kochen mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure ließ sich nie Zucker abspalten. Wohl aber wirkte die gereinigte Substanz in Form ihrer neutralen Lösung (in Kochsalz) auf gewaschene Körperchen von Pferd, Meerschweinchen, Katze, Kaninchen und Mensch langsam hämolytisch, auf serumhaltiges Blut aber nicht. Wir dürfen daraus schließen, daß Spuren eines Sapogenins nach wiederholter Darreichung von Ononisfluidextrakt beim Hunde durch die Nieren ausgeschieden werden. Diese Ausscheidung hält nach dem Aussetzen der Darreichung noch über acht Tage an.

Das Ononissaponin verläßt also den Organismus des Hundes sowohl mit dem Kot als mit dem Harn. In beiden Exkreten erscheint es zu Sapogenin abgebaut, besitzt aber noch hämolytische Wirkung. Die Menge des im Kot erscheinenden Sapogenins ist groß, die des im Harn erscheinenden minimal.

Es ist jetzt noch die Frage zu besprechen, ob das Mittel auf die Menge des Harns einen Einfluß hat. Da die beiden Versuchshunde täglich gleich wenig Wasser erhielten, nämlich nur das, in dem die Pansenstücke der Nahrung eingeweicht waren, das aber unter normalen Verhältnissen völlig genügte, konnte sich eine diuretische Wirkung höchstens in den ersten Tagen

zeigen. Dies war auch in der Tat der Fall. Bei dem ersten Hunde, der 17 kg wog, schwankte in der letzten Woche vor dem Beginn des Versuches die Harnmenge zwischen 310—420 ccm. In den ersten Tagen nach Beginn der Darreichung betrugen die Harnmengen 240, 380, 560, 460, 530 und 465 ccm; dann gingen sie wieder herunter. Bei dem zweiten Hunde, dessen Körpergewicht nur 11 kg betrug, schwankten die Harnmengen in der Woche vor dem Versuch zwischen 270 und 390 ccm. Gleich am Tage nach der ersten Darreichung wurden 530 ccm Harn entleert, dann aber erfolgte gleich wieder ein Abfall zu normalen Werten (377, 290, 345, 415, 440, 355 ccm). Ich möchte aus diesen Versuchen schließen, daß die Ononiswurzel am Hund selbst ohne vermehrte Wasserzufuhr eine gewisse diuretische Wirkung bei kurzdauernder innerlichen Darreichung ausübt; schon nach wenigen Tagen geht diese Wirkung aber vorüber. Schädliche Nebenwirkungen traten selbst bei 12tägiger Darreichung nicht auf.

VII. Einige Selbstversuche mit Ononisdekokt.

Ich habe S. 18 ausführlich die von Bülow angestellten Selbstversuche besprochen. Es schien mir nicht ohne Interesse an mir selbst einige analoge anzustellen. Da Bülow bei seinen Versuchen die Haesersche Zahl benutzt hatte, so tat ich dies auch. Die sehr wichtige Arbeit von L. Jakob[25]), durch die die Brauchbarkeit der Berechnung der festen Bestandteile aus dem spez. Gewichte des Harnes sehr erschüttert worden ist, erschien erst, als meine Versuche abgeschlossen waren. Was die schon von Bülow bemerkte rasche Abnahme der diuretischen Wirkung der Ononis bei wiederholter Darreichung anlangt, so stimmt diese zu meinen Versuchen an den beiden Hunden und beruht

wohl auf der sogen. Ermüdbarkeit der Nieren. Diese Ermüdbarkeit hat zuerst D'Amato[26]) experimentell dargetan. Er zeigte, daß die gesunde Kaninchenniere selbst durch so harmlose Stoffe wie Kochsalz und Harnstoff ermüdet werden kann, wenn diese Substanzen mehrere Tage hintereinander in einer die Norm übersteigenden Menge dem Organe zufließen. Auch H. Mosenthal und C. Schlayer[27]) haben sich mit dem gleichen Thema beschäftigt und D'Amato im wesentlichen bestätigt. Ich bin der Meinung, daß auch die pflanzlichen Diuretika recht bald entweder eine Gewöhnung an diese Mittel oder eine Ermüdung der Niere hervorrufen. Ich habe deshalb zwischen dem dritten und vierten meiner Versuche eine mehrwöchentliche Pause eingeschoben. Das Ergebnis meiner Versuche zeigen die nachstehenden Tabellen.

Tabelle IV: **Selbstversuche von mir.**

Versuch	Nähere Angaben, ob Normal- oder Versuchstage		In 24 Stunden werden abgeschieden: Harnmenge	Trockensubstanz
1	Durchschnitt der Normaltage		1363 ccm	55,78 g
	Nach Einnahmen von 6,0 ccm eines Dekokt. Rad. Ononidis 5: 200 mit 0,1 Natr. bicarb. früh 8 Uhr	Tag der Einnahme	**1480** ccm	**66,95** g
		Tag nach der Einnahme	1355 ccm	50,73 g
2	Durchschnitt der Normaltage		1363 ccm	55,78 g
	Nach Einnahme von 100 ccm eines Dekokt. Rad. Ononidis 5: 200 mit 0,1 Natr. bicarb. früh 8 Uhr	Tag der Einnahme	1410 ccm	54,08 g
		Tag nach der Einnahme	**1470** ccm	**65,17** g

Fortsetzung von Tabelle IV:

Versuch	Nähere Angaben, ob Normal- oder Versuchstage		In 24 Stunden werden abgeschieden: Harnmenge	Trockensubstanz
3	Durchschnitt der Normaltage		1264 ccm	53,35 g
	Nach Einnahmen von 150 ccm eines Dekokt. Rad. Ononidis 30: 150 mit 0,1 Natr. bicarb.	Tag der Einnahme	1290 ccm	**57,87** g
		Tag nach der Einnahme	**1485** ccm	51,40 g

Nach zweiwöchentlicher Pause wird ein vierter Versuch ausgeführt.

4	Durchschnitt der Normaltage		1191 ccm	50,87 g
	Nach Einnahmen von Dekokt. Rad. Ononidis 30: 150 mit Natr. bicarbonicum	Tag der Einnahme	1200 ccm	**59,87** g
		Tag nach der Einnahme	1200 ccm	48,54 g

Aus diesen Versuchen sowie aus denen von Bülow kann man schließen, daß das Dekokt der Hauhechel allerdings beim Menschen eine merkbare Diurese mit vermehrter Ausschwemmung fester Substanzen bewirkt. Werden mehrere Versuche bald hintereinander angestellt, so läßt die Wirkung trotz Verstärkung der Dose rasch nach, weil der Organismus sich gegen das Mittel immunisiert. Man wird also an Patienten das Mittel als Diuretikum höchstens für kurze Zeit empfehlen können; Gefahren bedingt es nicht. Die diuretische Wirkung wird natürlich viel erheblicher werden als bei mir, wenn man das Mittel als Teeaufguß, also mit sehr viel Wasser und heiß nehmen läßt.

VIII. Ergebnisse.

1. Ich konnte aus dem alkalischen Wurzeldekokt sowie aus dem alkoholischen Fluidextrakt der Ononis spinosa ein saures Saponin darstellen, welches auf mehr als zehn beliebig herausgegriffene Blutarten hämolysierend wirkte. Die Ausbeute betrug etwa 1,5 %. Ob neben dem sauren Saponin in unserer Droge noch ein neutrales vorhanden ist, habe ich nicht untersucht. Diese Frage wird später beantwortet werden.

2. Das durch Zerkochen des Saponins gewonnene Sapogenin wirkte ebenfalls noch hämolytisch.

3. Nach innerlicher Verabfolgung des eingedunsteten Fluidextraktes an Hunden trat im Kot reichlich und im Harn spärlich Sapogenin auf. Auch dieses wirkte hämolytisch. Die Harnmenge war anfangs etwas vermehrt.

4. Auch an mir selbst konnte ich gerade wie v. Bülow durch Einnehmen einer Abkochung Diurese hervorrufen. Freilich war sie von kurzer Dauer.

5. Auf S. 11 habe ich erwähnt, daß die Blätter und Zweigspitzen von drei verschiedenen Ononisarten als Gemüse und Fleischbeilage seit den Zeiten des Plinius vielfach genossen worden sind und nach Troost auch noch heute genossen werden. Da nun nach Kobert alle Pflanzen, welche Saponine in Wurzel, Samen, Früchten oder Rinde enthalten, diese primär in den Blättern bilden, ist Hauhechelgemüse eine saponinhaltige Speise. Da jedoch nie von einer Erkrankung durch diese Speise etwas bekannt geworden ist, so ist eben die Ansicht

derer, welche **alle** Saponine für Gifte erklären, falsch. Kobert hat die Nahrungsmittelsaponine aus der Familie der Chenopodiaceen als heilsame Gewürze dem polizeilichen Verbot zu entziehen vorgeschlagen; ich möchte dasselbe für die Saponine der Hauhechelgemüsearten tun. Der Esel hat schon zu Zeiten der alten Griechen mit Vorliebe Hauhechel gefressen; auch für ihn dürfte diese Pflanze also ungiftig sein und ein normales Nahrungsmittel bilden.

Zum Schlusse möchte ich nicht unterlassen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. et jur. Rudolf Kobert, meinen herzlichsten Dank für seine Güte und Hilfeleistung bei der Ausführung dieser Arbeit auszusprechen.

IX. Literaturverzeichnis.

1. Carolus Fridericus Wennmohs, Tentamen Pharmacopoeae Pauperum una (cum) catalogo plantarum medicinalium in terris Megalopolitanis indigenarum. Dissert. inaug. Rostockii 1820.
2. Georg Dragendorff, Die Heilpflanzen aller Völker und Zeiten. Stuttgart 1898, S. 314.
3. Eresii Theophrasti, liber de historia et de causis plantarum. Edit. Joh. Gottl. Schneider 1821, S. 132.
4. Wilh. Bülow, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen der Rad. Ononidis. Dissert. Dorpat 1891.
5. R. Kobert, Über den Zustand der Arzneikunde vor achtzehn Jahrhunderten. Halle 1887.
6. Claudii Galeni, de simplicium medicamentorum facultatibus libri XI. Lugduni 1547, VIII, p. 496.
7. Francis Adams. The sevens books of Paulus Aegineta. London 1847 B. 3, p. 47. Erst als Vorstehendes schon gedruckt war, erschien die lange erwartete mustergültige deutsche Übersetzung von Prof. Berendes.
8. Siehe ausführliches über diesen Forscher in R. Kobert, Pharmakobotanisches aus Rostocks Vergangenheit. Mit 11 Abbildungen (davon zwei auf Simon Paulli bezüglich). Stuttgart 1911, S. 13.
9. Friedr. Ludw. Strumpf, in seinem system. Handbuch der Arzneimittellehre, Berlin 1855 Bd. 2, S. 382.
10. L. W. Sachs und Fr. Th. Dulk, Handwörterbuch der prakt. Arzneimittellehre. Königsberg 1833. II. Th., 2. Abt., p. 814.
11. Joh. Fr. Osiander. Volksarzneimittel und einfache nicht pharmazeutische Heilmittel gegen Krankheiten der Menschen. Hannover 1865, p. 147.
12. Schroff, Lehrb. der Pharmakologie 3. Aufl. Wien 1868, p. 372.

13. Th. Husemann, Handbuch d. ges. Arzneimittellehre. Berlin 1875, p. 1179.
14. Hermann Köhler, Handb. d. physiol. Therapeutik und materia medica. Göttingen 1876, p. 386.
15. O. Schmiedeberg, Grundriß der Arzneimittellehre. Leipzig 1888, p. 160.
16. Erich Harnack, Lehrb. d. Arzneimittel- und Verordnungslehre. Hamburg und Leipzig 1883, p. 456.
17. W. Bernatzik und A. E. Vogl, Lehrb. d. Arzneimittellehre. Wien und Leipzig 1891, p. 551.
18. H. Tappeiner, Lehrb. d. Arzneimittel- und Verordnungslehre. Leipzig 1890, p. 150 und X. Aufl. 1913.
19. Oscar Liebreich und Alex. Langaard, Compendium der Arzneiverordnung. Berlin 1891, p. 548.
20. R. Boehm, Lehrb. d. Arzneiverordnungslehre, 2. Aufl. Jena 1891.
21. C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie. Berlin 1891, p. 505.
22. Lauder Brunton, Pharmacology, Therapeutics and Materia medica. London 1885, p. 380.
23. Reinsch, Buchners Repert. der Pharm. Bd. **76**, S. 12 und Bd. **78**, S. 18.
Hlasiwetz, Journ. f. prakt. Chemie Bd. **65**, 1855, S. 419.
H. Thoms, Archiv der Pharmazie Bd. **235**, 1897, S. 28.
v. Hemmelmayr, Wiener Monatsheft f. Ch. Bd. **23**, 1902, S. 140; Bd. **24**, 1903, S. 132; Bd. **25**, 1904, S. 555; Bd. **27**, 1916, S. 181.
24. Wilh. Bülow, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen der Radix Ononidis. Dissert. Dorpat 1891.
25. L. Jacob, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. **110**, 1913.
26. D'Amato, Zeitschr. für klin. Med. Bd. **72**, p. 475.
27. H. Mosenthal und C. Schlayer, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. **111**, 1913, S. 217.

Lebenslauf.

Ich, Itzko (Isaak) Bulkowstein, geboren am 10. Dezember 1889 als Sohn des Samuel Bulkowstein in Belsk (Rußland), absolvierte im Juni 1909 das Gymnasium in Odessa (Rußland). Im Oktober 1909 begab ich mich nach Rostock und wurde hier in der medizinischen Fakultät immatrikuliert. Hier bestand ich auch die medizinische Vorprüfung.